

JP6502194T**Patent number:** JP6502194T**Publication date:** 1994-03-10**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** **A61K9/00; A61K9/20; A61K9/00; A61K9/20; (IPC1-7):**
A61K9/20; A61K9/50**- european:** A61K9/00M18B; A61K9/20K2; A61K9/20K2B**Application number:** JP19920502647T 19920721**Priority number(s):** FR19910009245 19910722; WO1992FR00715
19920721**Also published as:**WO9301805 (A)
EP0548356 (A1)
FR2679451 (A1)
EP0548356 (B1)
AU666666 (C)**Report a data error he****Abstract not available for JP6502194T****Abstract of corresponding document: FR2679451**

A rapidly disintegratable multiparticulate tablet having a mixture of excipients which is suitable for imparting a disintegration rate such that the tablet disintegrates in the mouth in an extremely short time, particularly in less than sixty seconds. The tablet is characterized in that the active substance is present the form of coated microcrystals or optionally coated microgranules.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-502194

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)3月10日

(51) Int.Cl.⁴

識別記号 序内整理番号

F I

A 6 1 K 9/20
9/50E 7329-4C
J 7329-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-502647
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)7月21日
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)3月22日
 (86) 国際出願番号 PCT/FR92/00715
 (87) 国際公開番号 WO93/01805
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)2月4日
 (31) 優先権主張番号 91/09245
 (32) 優先日 1991年7月22日
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 ラボラトワール プログラファルム
 フランス国 28170 シャトゥヌブーエン
 ティメレ ゼッド、イ. セン タムール
 (番地なし)
 (72) 発明者 ケゼン, ジェラルール
 フランス国 28320 ガラルドン エンバ
 ース ドゥ ラ マネ 4
 (72) 発明者 ブルナ, エチエンヌ
 フランス国 28000 シャルトレ レジダ
 ン デ カルノ プラス ジャン ムーレ
 ン 9
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急速崩壊性多粒子状錠剤

(57) 【要約】

賦形剤混合物が、口中で錠剤が極めて短時間、特に60秒より短い時間で崩壊するような崩壊時間を与えるのに適してしる、急速崩壊性多粒子状錠剤で、有効物質が被覆された微結晶、または被覆または非被覆の微粒子の形状で存在することを特徴とする。

特表平6-502194 (2)

特許請求の範囲

1. 腸形剤を含む物が、口中で溶解が始めて短時間、特に60秒より短い時間で溶解するようになす補助剤を有するのに通じている。該補助剤は多量に粒子状にあり、有効物質が被覆された微粒子、または被覆または非被覆の微粒子の形状で存在することを特徴とする急激溶解性多量粒子状剤。

2. 腸形剤の被覆物が一種または数種の腸溶剤、一種または数種の腸溶剤または可溶性を含むことを特徴とする。請求項1に記載の腸形剤。

3. 腸形剤の組成物が、
カルボキシノタルマルコース型または不溶膜状PVP型の一層または数層の腸溶剤、
腸粉、化工腸粉、あるいは被覆層セルコース型の一層または数層の腸溶剤、および

場合によっては、緩性圧縮機を含む腸形剤の組成物であることを特徴とする。請求項1に記載の腸形剤。

4. 小児科分野での使用に関しては、口中、コップの水の中、錠状あるいはワグネル等の半錠状食物中で溶解可能で、製薬科分野に関しては、腸形剤用剤中で溶解可能であることを特徴とする。請求項1、2または3に記載の腸形剤。

5. 以下よりなる有効物質の群の少なくとも一つを、被覆された微粒子の形状で含むことを特徴とする。請求項1乃至4のいずれかに記載の腸形剤。

胃腸薬群、制酸薬、緩瀉薬、抗炎症剤、抗潰瘍薬、抗腸管痙攣薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、鎮痛薬、抗不安剤、神経性鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、先駆的鎮痛薬、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、緩瀉剤、抗胃腸病、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血管緊張作用薬、抗

明細書

急激溶解性多量粒子状剤

本発明は急激溶解性多量粒子状剤、すなわち口で溶解しとりわけ舌の上に置かれた場合、溶解しやすい形態物を構成することにより、60秒以内に溶解するようになす補助剤を有する、経口投与用の腸形剤に関する。

腸溶剤はカルボキシノタルマルコース等の腸溶剤と化工腸粉などの腸溶剤を含む腸形剤の組成物によって決まる。

有効物質あるいは有効薬素は上記の腸溶剤と混合され、つづいてその組成物にエタリン酸マダモレウムのような腸溶剤を加えた後、被覆化される。

患者は、予知外にまた驚くべきことに、被覆または非被覆の微粒子または微粒子の形態の有効物質を、上記のように定量的な高濃度濃度を持つ多量粒子状剤中に導入することが可能であるということを見出した。それゆえに、ほとんどの有効物質、とりわけその効果がより好ましくないものを、患者が服用するのを容易にするような急激溶解性多量粒子状剤を開発、医師が任意に利用することが可能となる。また、上記の被覆または非被覆の微粒子または微粒子が、多量粒子状剤の形態に形成された後で、味を隠し、胃への低酸性を有し、有効薬素の放出を制御するといった初期の性質を保持するので、この薬剤を用いることにより、胃の低酸性や腸中の多量に性質を持つ、上記の有効物質を吸収することが可能となる。

従来として、人や動物に用いることが可能で、口で溶解する腸形剤は極めて短時間、とりわけ60秒より短い時間で溶解する腸形剤を含む物が有する。本発明による急激溶解性多量粒子状剤は、有効物質が、被覆または非被覆の能力を有する被覆または非被覆の微粒子または微粒子の形態であることを特徴とする。

上記薬剤の優れた実施形態の一つは、

カルボキシノタルマルコース型または不溶膜状PVP型の一層または数層の腸溶剤、

腸溶剤、緩瀉剤、制酸薬、抗炎症剤、抗潰瘍薬、抗腸管痙攣薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、鎮痛薬、抗不安剤、神経性鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、先駆的鎮痛薬、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、緩瀉剤、抗胃腸病、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血管緊張作用薬、抗

6. 以下よりなる有効物質の群の少なくとも一つを、被覆された微粒子の形状で含むことを特徴とする。請求項1乃至4のいずれかに記載の腸形剤。

胃腸薬群、制酸薬、緩瀉薬、抗炎症剤、抗潰瘍薬、抗腸管痙攣薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、鎮痛薬、抗不安剤、神経性鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、先駆的鎮痛薬、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、緩瀉剤、抗胃腸病、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血管緊張作用薬、抗

カルボキシノタルマルコース、腸粉、カルボキシノタルマルコースなどの化工腸粉

あるいは被覆層セルコースなどからなる、一種または数層の腸溶剤、および場合によっては、95%のブドウ糖等からなる緩性圧縮機を含む腸形剤の組成物である。

また、本発明の優れた実施形態の一つは、有効物質が、被覆された微粒子の形態で、有効物質として以下の群より選ばれる少なくとも一つを含む本発明による腸形剤である。

胃腸薬群、制酸薬、緩瀉薬、抗炎症剤、抗潰瘍薬、抗腸管痙攣薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、鎮痛薬、抗不安剤、神経性鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、先駆的鎮痛薬、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、緩瀉剤、抗胃腸病、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血管緊張作用薬、抗

例の優れた実施形態は、有効物質が、被覆または非被覆の能力を有する、被覆または非被覆の微粒子の形態で存在し、有効物質として以下の群より選ばれる少なくとも一つを含む本発明による腸形剤である。

胃腸薬群、制酸薬、緩瀉薬、抗炎症剤、抗潰瘍薬、抗腸管痙攣薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、鎮痛薬、抗不安剤、神経性鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、先駆的鎮痛薬、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、緩瀉剤、抗胃腸病、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血管緊張作用薬、抗

本発明の薬剤はどのような使用法にも容易に使用できるので、その使用にとりわけ利点がある。上記の薬剤はいかなる状況（動物中、液体中など）でも

特表平6-502194 (3)

、コップや本を用いずに運用である。本邦初の展開は、アシメット（1960年））、発動機展開、双月形編マンブル、カプセル、並列の展開等の数多くの展開形型の代りに可動に用いることである「機性の」展開形にも相応する。

この装置の意義性は、子供や高齢者が治療物を服用する必要がある場合に特に便利である。つまり、飲み込むのが困難な人達、すなわち咽頭口の中に入れたまま飲み込むことができないような人達に服用する場合に便利である。従来の服用口ヨセルに用いて、本装置による装置は上記のような人達に、咽頭口口に挿入された後すぐに治療物が保護され、安全性について利点を考える。

一万、とくに管理すべきことは、例えば上記の飼料を少量の水を用いて液状に
み込んだ場合でも、この飼料は胃中で急速に消化吸収され、消化するということであ
る。従って、この種の投与も安全に何ら問題を生じない。

ともに、本機関による裁判は、従来の裁判と異なるカプセルと比べ、より大きな利便をもたらす。実際に今まで、上図のような状況（助産中、旅行中、水やコップがない場合）で両用カプセルを飲み込む必要のある人も多く、水なしで裁判カプセルを飲み込んだわけだが、これは裁判カプセルが真正に詰まる可能性があるため危険であり、また、この様にして、有効要素の発現に訪る頻りも大に過激なものとなる。さらにこれは無価値で虚偽を形成する場合もある。例として、一方で有効要素が破壊され、他方でその有効要素は多量に次裁判の形で存在するので、正しい作用を持つ有効要素が真正で有効性の阻害をせず、特定の種の裁判形質のものを、とりわけ少量の水や水なしで飲み込んだときに起こる乳取を防ぐ。本機関による両用の利の利便は、子供にとってあまり好ましくない場合、タリウムを摂取しないような食事摂取中の人々にとっては害となる多量のタリウム成分中、投与に水やコップを必要とするなど、両用裁判に多量に訪れていくことを、本機関の裁判は有害でないことである。

さらに本発明の装置は、先行の装置以上に、その結果として幾何学的図
中では用いることができ、乾湿形状でのみ使用がみとめられるような特定の有
効幾何学的形状をも可能にする。その結果、本発明による装置は、乾湿や汗液の感
知性や実用面といった、乾湿形状の持つすべての有利性を有する。

一方、この新しい展開形は必要であれば、通常は互いに記念塔島の二あるい

その後、試薬されたあるいは破壊されない組織性を、任意の順に定価条件下で
物質の割合物と組成する。

本条項は、発明の件数及び件率に関する以下の規定されない実施例によって、よりよく理解されるであろう。

实例 1

波長を有するパラセタモール(paracetamol)結晶に基づく急凍用凍結多粒子状凍結剤を結晶に基づく材料は、その組成が以下であるように製造される。

萬萬：

試製されたパラセタモール（オロキナルモリスを含む）	530mg
麻酔薬類	120mg
麻酔品ナルコチン	90mg
鎮痛のメソピルピロリドン	60mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
クロイドの石炭	6mg
麻酔剤	4mg
官能剤	25mg
芳香剤	15mg
マダニルムトアンリター	50mg
合計	920mg

同図解題は、以下のように要約される。

パラセチモール薬品を、豆乳試験用装置に導入し、エタノール-水溶液のユタノ
メタノアセトと混合液中の溶解を、その上に投与する。

包膜をぬいておき、被覆されたポリオキソールを、他剤と共に混合槽内で攪拌条件下で均一化する。

分配と銀利化は、直径が1.5mmの曲率半径が30mmのパンチを用いた圧縮成形で行われる。

圧力は15±1+ボル。ートンである。そのようにして得られた試料の収率は

は置換の可逆反応もこれらの安定性を破えずに含有させてもよい。

本説明による使用の、さらに別の例は、重荷が使用よりも多い荷物の段と重荷を搬用するることである。高部、この使用は初期の形状ではなく、口部開張で両端部が固定されるもので、その大きさは、従来の矩形形状の使用を妨げずに容れ込むのに適当な大きさより大きくすることが可能である。

最後、本胸門による開閉は、固定または伸縮筋の効力を有する被覆または伸縮筋の部位への形状の持つすべての利益、すなわち大きい交換表面積、分枝性、膨体間および膨体内での変化が小さい、空腔の形が非常に少ない、膨化等でのpHの影響を耐えると共に固での膨縮時間の影響を減らす、粘性の形成を減らすことにより腸門の伸縮性の喪失を引き起こさずに空腔や体の部位への影響を減じる等の利点に加え、肉、骨をなし、骨への低反応を与え、有効重量の排出を減らすといった性質を有する、被覆部位の有するすべての利益を有する。

本発明による急激増殖性多核子状炭素の製造は、以下のあるいは類似のものである。

播成分が被覆され乾燥品状態にあるときは、以下のように通のこととなる

原料品を、内へば密着流動層、コージェネレーション、及びマイクログリッド化
のよう々、それぞれ特許されている方法によって製造する。

それから、作風の調査物を近江または国式の個性形成方法により準備する。

その後、被覆された電線束を、圧縮の何に絞る条件下で性質の混合物と混合

組成物が破壊されたあるいは破壊されない状態にある、本発明による試験の測定は以下の通りでよい。

活成分を、例えば押し出し押体化、パン内での加工、空気流動態などのようなそれ自体固もれた方法により微細な形状にする。

以下に示されたこれらの微振動を、必要なるばン内あるいは空気振動層の

中で抽籤する。

を以て、既述の組合形式であるいは組合の専任形成方法により帰属する。

100 ± 10 ニュートンである。口巾での崩壊速度は35から45秒である。

案例 2

被覆されたシタネン(cisolidine)結晶に基づく急凍凍結性多結晶性炭素
 水素物に基づく塗料は、その組成が以下であるように製造される。

秘方：

製造されたシナワロン (15.25 ユーダラジトEを含む)	944mg
固状のポリヒェンポリアデン	65mg
ステアリン酸マデレラム	5mg
香料剤	50mg
芳香剤	13mg
合計	1100mg

前記諸君は、以下のように質問される。

レノチリン結晶も、塩基減勢用物質に導入し、ジメチルアミノエチルノタ
ラレートとの共重合体と、塩基「ユードラジット」(Redasil 5)® で知られてい
るノタラリン類の半変エチルのアルコール溶液を、その上に使用する。

他國をよめるにかけ、重製されたシメチリンを、他國と共に適合度室内で乾燥条件下で均一化する。

分配と脱剤化は、直径が16mmで高さ僅か30mmのパンチを固定した圧縮機で行われる。

圧力は 20 ± 1 センチメートルである。そのようにして得られた数例の反応は
 1.5 ± 1.0 センチメートルである。口中での停留時間は15から20秒である。

【例 3】

装置されたパラセタール塩基に基づく全通周磁性多核子核磁共
振法に基づく原理は、その構造が以下であるように製造される。

報告:

特表平6-502194 (4)

18、4mgのメドラジック	627、5mg
固状のポリビニルピロリドン	60mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	70mg
「スター1500 (STAPCE 1500)」という商標で	
市販されているデンプン	100mg
甘味料	40mg
芳香料	23、5mg
合計	850mg

メドラジックは、ステロイド類の共通成分である。

前記錠剤は、以下のように製造される。

パラセタモール粉末を、空気を流動装置に導入し、メドラジックとメドラジックN 100 (パラセタモールのエスチルの中間体) 層に溶解したロザインを、その上に散布する。

錠剤をふるいにかけて、乾燥されたパラセタモールの、錠剤と共に混合装置内で乾燥条件下で均一化する。

分配と均一化は、直径が15mmで曲率半径が20mmのパンチを装備した圧縮機で行われる。

圧力は 21 ± 1 トンである。そのようにして得られた錠剤の重量は 15 ± 0.5 グラムである。口での崩壊速度は10から20秒である。

実施例4

乾燥されたイブプロフェン (Ibuprofen) 粉末に基づく急激な崩壊性多粒子錠剤本発明に基づく錠剤は、その組成が以下であるように製造される。

イブプロフェン (10mgエチルセルロースを含む)	440mg
固状のポリビニルピロリドン	120mg
「スター1500」という商標で	

製造性は、パン内で古典的な方法に従って中核錠剤をパラセタリックで製造して製造され、その際、その乾燥性をメドラジックとまたロザインでパン内で乾燥する。

錠剤は、錠剤をふるいにかけて、パラセタリック乾燥性を、錠剤と共に混合装置内で乾燥条件下で均一化し、分配と均一化を、直径が15mmで曲率半径が11mmのパンチを装備した圧縮機で行う。

圧力は 20 ± 1 トンである。そのようにして得られた錠剤の重量は 100 ± 10 グラムである。口での崩壊速度は10から20秒である。

特徴として、この項目を繰り返すことが有用になるように、その製造の構成と方法を上で十分に説明した急激な崩壊性多粒子錠剤用を以下に示し、以下のことが理解される。

それは、高い水準の技術 (崩壊成分の放出、胃への溶解性、他のマスキングの制御) と、製造過程において製造するという方法による多粒子形状、及びその崩壊が口中で起こるという事実に応答する高い安全性とを備えた錠剤である。

それは、以前には存在しなかった多量の崩壊成分及び崩壊の制御に起因する広範囲な形状を構成する。

それは、同じ錠剤形状が、口中で、コップの水で、あるいは例えば幼児や乳児のためのヨーグルトのような液体または半液体の食品、あるいは飲用分野でのしように関連した飲料のための食品、の中で崩壊されると同時に、非常に崩壊が容易である。

それは、異なる形状を必要とする消費者に提供することの出来る、単一の錠剤形状を構成する。即ち、それはその最大長径で考えられ、ひとつまたはいくつかの異なる形状で分割できる形状に製造された崩壊成分、全体で、あるいは患者の年齢や状況に応じて、パンチ形状により分割できるようにした部分に分けて投与するといった方法で投与することができる。投与すべきことが、分割できる多粒子錠剤を用いることが目明ではなかったことである。

それは、さらにすべての人々に好適な錠剤形状を構成する。なぜならば、それは錠剤が従来の可動性を示す非常に様々な投与方式と投与とを併用するからである。

市販されているデンプン	225mg
甘味料	45mg
芳香料	30mg
エタリン酸マグネシウム	5mg
合計	305mg

前記錠剤は、以下のように製造される。

イブプロフェン粉末を、空気を流動装置に導入し、エチルセルロースのエノール層を、その上に散布する。

錠剤をふるいにかけて、乾燥されたイブプロフェンの、錠剤と共に混合装置内で乾燥条件下で均一化する。

分配と均一化は、直径が15mmで曲率半径が20mmのパンチを装備した圧縮機で行われる。

圧力は 15 ± 1 トンである。そのようにして得られた錠剤の重量は 15 ± 0.5 グラムである。口での崩壊速度は10から20秒である。

実施例5

乾燥性に基づく急激な崩壊性多粒子錠剤

処方:

パラセタリックモノハイドレート (paracetamol monohydrate)	
(100mgの崩壊成分を含む) に基づく放出遅延錠剤	225mg
乾燥セルロース	142mg
「セピス750 (SEPISTAB 750)」という商標で	
市販されているデンプン	90mg
アセバクタム	20mg
芳香料	15mg
合計	500mg

る。

ひとつの錠剤が、一方で通常いくつかの錠剤形状でなされている投与方法を可能にし、他方では通常種々の錠剤 (例えば異なる崩壊の錠剤やカプセル) の錠剤によって得られている錠剤の崩壊の量ともなるという事実は、最も重要な錠剤の崩壊性を構成する。

工業的見地からみた事実では、選択された錠剤の破砕に対応した、そして選択された錠剤の崩壊に対応した投与ラインの位置ではなく、これは投与ラインでの位置であることを意味している。

特表平G-502194 (B)

展覽固定館址

FR 9200715
SA 57541

This means that the parent family members residing in the parent countries did in the six-month-end international travel report. The number of visits to the European Family Office (EFO) is the European Family Office is in no way able to count parents who are merely going for the purpose of information. 06/10/92

[illegible]

Payment statement related to monthly payment	Payment date	Payment amount	Payment date
EP-A-0281200	01-09-88	AU-A- 6551970 AU-A- 1252088 JP-A- (1329) 620 US-A- 4965484	29-11-89 01-09-88 08-12-88 21-03-90
EP-A-0404273	18-01-91	CA-A- 2819324 JP-A- 3048613 US-A- 5006344	18-01-91 01-02-91 09-04-91
EP-A-0251002	01-02-88	GE-A- 3778781 JP-A- 13054316 US-A- 4988178 ZA-A- 8701527	11-06-92 06-01-88 19-12-89 19-01-88

For more books about the stars, see *Official Journal of the Academy of Motion Picture Arts & Sciences* p. 116

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE, US

(72)発明者 ジェンドロ, エドゥアール
フランス国 28500 ヴェルヌイユ ジェ
ルマ リュ ドゥ ドリュウ 24